

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-325853

(P2002-325853A)

(43)公開日 平成14年11月12日 (2002.11.12)

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F 1

デ-コード(参考)

A 6 1 N 5/06

A 6 1 N 5/06

Z 4 C 0 8 2

A 6 1 K 31/352

A 6 1 K 31/352

4 C 0 8 4

31/409

31/409

4 C 0 8 6

45/00

45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/00

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願2002-61784(P2002-61784)

(71)出願人 593108772

ヘルス リサーチ インコーポレイテッド
Health Research, Inc.

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 14263、
バッファロー、エルム アンド カールトン
ストリーツ (番地なし)、ロズウェル
パーク キャンサー インスティテュート
ディヴィジョン内

(74)代理人 100059959

弁理士 中村 稔 (外9名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 哺乳類の過剰増殖組織を処理するための方法

(57)【要約】

【課題】 哺乳類の望ましくない過剰増殖組織を処理するための新規方法によって、光力学的化合物又はキサンテノン-4-酢酸のみによって得られるよりも過剰増殖組織のネクローシスを引き起こし、更に、光力学的化合物及びキサンテノン-4-酢酸が哺乳類にもはや存在しなくなった後でも過剰増殖組織に対する哺乳類の免疫応答を増強すること。

【解決手段】 本方法は、過剰増殖組織における選択的取込みを有し、かつ、特定の光周波数で活性化される光力学的化合物を哺乳類に注入する工程；過剰増殖組織において、キサンテノン-4-酢酸又はその第I属正属、第II族金属若しくは四価の塩を、光力学的化合物の最大取込み時間付近で哺乳類に注入する工程；及び過剰増殖組織を特定の光周波数の光に曝露して光力学的化合物を活性化する工程を含む。

【特許請求の範囲】

【請求項1】哺乳類の過剰増殖組織を処理するための方法であつて、腫瘍選択的取込みを有し、特定の光周波数で活性化される光力学的化合物を、腫瘍を有する哺乳類に注入する工程、及び腫瘍を特定の光周波数の光に曝露する工程を含み、前記哺乳類にキサンテンノ-4-酢酸又はその第II金属、第II族金属、アンモニウム若しくは四価の塩を、光力学的化合物の最大取込み時間付近で注入することを特徴とする方法。

【請求項2】過剰増殖組織が腫瘍である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】光力学的化合物が、哺乳類の体重に対して約1～約1.0mg/kgの投与量で注入されるオルフィマーナトリウムであり、及び光周波数が、約100～約250cm⁻¹のエネルギーで約630nmである、請求項2に記載の方法。

【請求項4】キサンテンノ-4-酢酸か、5,6-シアルキルキサンテンノ-4-酢酸である、請求項3に記載の方法。

【請求項5】キサンテンノ-4-酢酸か、5,6-ジメチルキサンテンノ-4-酢酸である、請求項3に記載の方法。

【請求項6】5,6-ジメチルキサンテンノ-4-酢酸か、哺乳類の体重に対して約1～約1.0mg/kgの投与量で注入される、請求項4に記載の方法。

【請求項7】5,6-ジメチルキサンテンノ-4-酢酸か、哺乳類の体重に対して約1.0～約3.0mg/kgの投与量で注入される、請求項6に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【00001】

【発明に属する技術分野】【発明の背景】この発明は、国立癌研究所からグランントNo. TA-55791によるサポートによりなされた。アメリカ政府は、本発明の一定の権利を有してもよい。本発明は、腫瘍及び過剰増殖血管のよる過剰増殖組織（例えは、加齢関連黄斑部変性（AMD））を有するものと、光力学的方法を利用して処理するための方法に関する一定の光力学的化合物、例えはクロリノン誘導体よりなるオルフィマーナ関連化合物、バクテリオクロリノン及びオルフィマーナトリウム化合物のよるなべマトボルフィリン類を、安定なときは、その目的のために使用してもよい。これらの化合物は、生体に注入されると過剰増殖組織に優先的に集まり、及び、光を吸収して組織の成長の低下を、例えはその組織の駆除によって引き起す能力を有する。光力学的化合物を利用した過剰増殖組織の成長のこのような低下は、ここでまとめて光力学療法と言う。

【00002】

【従来の技術】光力学療法（PDT）は、様々な形の固体腫瘍の処理のための比較的新しい療法である。多くのオルフィリノン及び関連する感光性化合物は、静脈内注射後の腫瘍発育組織に選択的に蓄積して、この組織が光照射に感作する能力を示す。光ファイバを通してレーザーに

よって届けられた可視光によって感光性剤を活性化すると、細胞障害性剤が生成する。分子酸素から形成される一重項酸素の生産は、活性化光増感剤からの直接的な又は間接的なエネルギーの移送によって分子酸素が形成され、腫瘍ナトリウム及び観測された腫瘍駆除の原因となることが現在認められていて、以下の光吸収において、光増感剤は、その基底一重項状態（ E ）から、電子的に励起した三重項状態（ E^* ； $t \sim 10^{-3}$ 秒）に、短命な励起一重項状態（ E^* ； $t \sim 10^{-9}$ 秒）を経て変化する。励起三重項は、無放射状衰を受けけるか、又は生物学的な基質を有する電子移動（ロセス）に関与してランカル及びラジカルイオンを形成し得る。そしてこれらは、分子酸素（ O_2 ）との相互作用の後に、一重項酸素及びスーパーオキシド（ O_2^- ）を生じ得る。一重項酸素は、標的組織（T）の酸化反応を引き起すPDTにおいて、細胞及び組織損傷の原因となるキー剤（key agent）であり；超酸化物イオンが含まれてよい証拠もある。

【00003】1978年において、マトボルフィリン誘導体（BPD）と光の組み合わせは、25人の患者の113から111の腫瘍において、部分的には完全な腫瘍ネクローシスを生ずるのに効果的だったと報告されている。フォトフィリン（photofrin、登録商標）（精製されたBPD）で、PDTは、カナダでは膀胱及び直道癌に対して、オランダ及びフランスでは初期及び進行期の直道癌に対して、日本では初期の肺、直道、胃及び子宮頸癌に対して、及び、中国では、進行期の直道癌及び肺癌に対して承認された。10,000人を超える世界中の患者は、皮膚、肺、膀胱、頭頸部、胸部及び直道癌を含め、光にアクセスできる多数の腫瘍に対するPDTによって治療してきた。PDTは、いくつかの方法で、例えは腫瘍細胞に対する直接の毒性、腫瘍血管構造及び微小血管系の吸収及び溶解によって、その抗癌効果を出す。これらの作動モードにもかかわらず、多くPDT治療された腫瘍は、治癒されない。更に、PDTは、光に曝露されない転移性病巣にはほとんど効果を有しない。加えて、公知の光力学的化合物は、低酸素の腫瘍細胞に対してはしばしあ効果がなく、及び望ましくない過剰増殖組織に対する生体の免疫応答をほとんど増強しない。したがって、光力学療法は、効果的であるが、望ましいほど効果的ではなく、全効力を改善する方法が必要である。

【00004】薬物療法は、a) 一次疾患に対する局所療法の前後における補助治療として、潜在的転移を根絶する目的で、及び、b) 他の化学療法薬を含む他の物理療法と組み合わせて、それらの治療効果を改善する試みとして用いられる。効果間の相互作用が腫瘍に特異的でない限り、この相乗作用は、治療の利点とはならない。最近の関心は、生体応答調節剤（BRM）を癌に対する单一又は補助療法として使用することにある。BRMは、免疫応答又は他の防衛メカニズムの種々の成分を制御するために作用する多数の分子から成る。

【0005】悪性に対する宿主の免疫応答を刺激又は増強し得る薬剤の開発は、癌治療法に魅惑的なアプローチを表明する。ラボノ-4-酢酸(FAA) (図1a)は、1980年代中期から1990年代において薬剤として固体腫瘍を処理するため広く研究された合成ラボノイドである。腫瘍血管供給を中断することによって、FAAは、少なくとも部分的にその抗腫瘍活性を発揮する。例えば、種々の研究者は、色素灌流、NMR、RBC-取込み(RBC-uptake)及び λ -クリアランス(λ -clearance)技術を使用して、FAAが腫瘍血流の低下を引き起こすことを示した。正常組織血流量の変化は、ほとんど若しくはまったく観測されなかつた。FAAが多くて腫瘍株に対してインヒトロ活性を示す一方、インヒボ効果、主に、出血性腫瘍ネクロシスは、記載された以下のTNFでの処理と同様である。FAAは、脾臓及び他の組織のナチュラルキラー細胞活性を誘導する。ルイス肺癌を使用したインヒボ及びインヒボ研究の比較は、抗腫瘍作用の間接的な様式を強く示唆した。Mahadevanらは、TNF- α に対する抗血清でのマウスの前処理は、FAAによって誘導されるコロン26腫瘍血流の低下をほとんど完全に抑制し得ることを示している。同じ研究において、FAAは、インヒトロにおいて、脾細胞及び腹腔浸出細胞を誘導して、TNF- α 様活性を有する物質を生産及び誘導することを示した (TNF感受性WEHI 164細胞を使用した機能的分析において測定される)。これらの観測は、FAAの活性か、TNF- α を腫瘍に誘導する能力に起因することを示唆する。

【0006】FAAの印象的な症状発現前の活性にもかかわらず、臨床試験は、力価不足及び投与量を制限する毒性のために期待はずれだった。FAAの類似体の構造-活性研究は、同様の生物学的なプロファイルを有するが、増大した臨床的な有効性を有する化合物を見出すために行われてきた。最も早期の研究において、位相幾何学的に関連する单一置換の縮合環類似体キサンテノン(Xanthone)-4-酢酸(XAA)は、コロニス腫瘍の除去において、FAAより効率的であることがわかった。その後、同じグループによる研究は、あるXAAの置換誘導体、特に5,6-ジメチルキサンテノン-4-酢酸(DMXAA; L-11b)が、移植されたマウスの腫瘍に対して、FAAよりかなり大きい投与量効価を有することを示した。FAAと同様に、DMXAAは、TNF- α に加えてTNF- α を誘導することを示した。TNF- α は、腫瘍細胞と腫瘍-浸潤宿主細胞の双方によってもっぱら腫瘍内で生じる。循環するTNFは、治療レベルのTNF- α を注入することによって、或いは、LPS投与によるTNF- α の内因性誘導によって得られるよりも著しく低い。これは、適度な全身毒性を有する選択的な腫瘍反応になる。FAAとは対照に、DMXAAは、インヒトロにおいて、培養されたヒト及びマウス細胞に対して活性である。これは、外部性rhTNF- α か、局所又は全身の毒性、いずれにおいても共に増加せずにPDTを増強することを示す。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】したがって、本発明の目的は、低酸素の腫瘍細胞を含む過剰増殖組織に対して光力学的化合物の効力を改善すること、望ましくない過剰増殖組織に対する生体の免疫応答を増強すること、及び光の照射がなくても効果を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】【簡単な発明の要約】本発明によれば、哺乳類の望ましくない過剰増殖組織を処理するための新規な方法を提供する。方法は、次の工程：哺乳類に、過剰増殖組織の選択的な取込みを有し且つ特定の光周波数で活性化される光力学的化合物を注入する工程。哺乳類に、キサンテノン-4-酢酸又はその第1金属、第II族金属又は四価の塩を、過剰増殖組織の光力学的化合物の最大取込み時間付近で注入する工程；及び、過剰増殖組織を光力学的化合物を活性化する特定の周波数の光に曝露する工程、を含む。本発明の方法は、光力学的化合物又はキサンテノン-4-酢酸のみによって得られるよりも過剰増殖組織のネクロシスを引き起す。更に及び意外にも、この方法は、光力学的化合物及びキサンテノン-4-酢酸が哺乳類にもはや存在しなくなった後でき、過剰増殖組織に対する哺乳類の免疫応答を増強する。

【0009】

【発明が実施の形態】【発明の詳細な説明】本発明の方法に従う処理を受けた過剰増殖組織は、哺乳類において制御不能的に成長する組織。例えば、AMに見られるような腫瘍及び過剰増殖血管である。この方法は、転移性であってもよい大きい及び小さい腫瘍特に好適である。腫瘍は、微小腫瘍であってもよく、又は、低酸素であってもよい。光力学的化合物の実施が哺乳類非依存性であるので、この方法は、本質的にいかなる哺乳類にも適用できる。更に、キサンテノン-4-酢酸(XAA)が同じくマウスによって含まれる哺乳類に関係なく腫瘍壞死因子(TNF)を誘導するので、XAAの使用はさらに哺乳類に非依存的である。従って、この方法は、全ての哺乳動物、特に齧歯動物及び靈長目動物に適用できる。

【0010】光力学的化合物は、通常、すなわちポルフィリン関連化合物、例えば、商標フォトフィリン(PHOTOPHOTIN登録商標)の下に販売されるポルフィーナトリウム、及びクロリン及びバクテリオクロリンの誘導体であって、例えは、特許第1,860,168、5,092,962、5,028,621、5,093,319、5,173,504、5,190,906、5,198,416、5,225,153、5,314,905、5,450,159、5,498,710、5,591,847、5,864,635及び6,103,751号明細書に記載されているようなものである。光力学的化合物は、通常、哺乳類の体重に対して、約1、約10mg/kgの量で使用され、光力学的化合物がポルフィーナトリウムである場合、使用される光周波数は約100~約225J/cm²のエネルギーで約630nmである。キサンテノン-4-酢酸は、キサンテノン

ン-4-酢酸及びその置換された誘導体、特にジアルキルキサンテノン-4-酢酸及び好ましくは5,6-ジアルキルキサンテノン-4-酢酸である。ジアルキルキサンテノン酢酸は最も一般に、哺乳類の体重に対して約10～約30 mg/kgの濃度で使用されるシメチルキサンテノン酢酸(DMXAA)である。キサンテノン-4-酢酸の語は、その置換された誘導体、特にそのアルキル置換された誘導体を含むと理解され、及び、その第1属及び第II族金属及びアンモニウム及び4価の塩を含むことを意図する。

【001-1】DMXAAは、原則として、以下の理由により、PDTと成功裡に組み合わされ得る：

- これら2つの物理療法の全身毒性が異なるので、完全に許容的な投与量の近傍で、腫瘍に対する添加物効果及び正常組織に対して相加的な毒性を有することなく、これらを組み合わせることができますため。
- 発表された結果が、DMXAAが低酸素の腫瘍細胞、正確には最もPDTに抵抗しそうな細胞に対してより効果的であることを示唆するため、及び
- PDTと組み合わせたDMXAAのERM特性は、腫瘍に対して免疫性を刺激し得るため。

同系マウスの線維的腫RIF-1に関する我々のデータは、補助剤DMXAAによるPDTは、いずれにしても、同時に生ずる毒性のない抗腫瘍活性と、腫瘍に対する免疫原性との双方を増大することを示唆する。この後者の特性を最適化すると、潜在性の微小癌組織の転移を成功裡に根絶できる。本発明り方法は、光力学療法と生物反応を修正することができる物質との組合せによって、局部的に悪性腫瘍を処理する方法又は工程、及び、光力学療法と生物反応を修正することができる物質との組合せによって、原発腫瘍及び潜在性の転移の制御となる腫瘍免疫性を刺激する方法又は工程である。

【001-2】PDT及びDMXAA又は関連する生物反応を修正する化合物は、各療法で適用の投与量及び間隔を使用して適用される結果、強い、即時の抗腫瘍反応が得られる。PDT及びDMXAA又は関連する生物反応を修正する化合物は、各物理療法で適用の投与量及び間隔を使用して適用される結果、遅延した抗腫瘍反応が得られる。遅延反応は、弱い及び効果のない即時抗腫瘍反応を要求してもよい。遅延反応は、予想外にも、続く腫瘍成長に従う免疫性になる。

【001-3】

【実施例】[図面]は、PDT(図1A)又はDMXAA(図1B)に対するRIF-1腫瘍反応を例示する。用量反応データは、Kaplan-Meierの「サバイバル」プロットの形で示され、400 mm²満たる容積を有するRIF-1腫瘍、5%ペーセントを処理から時間に対してプロットした。処理の時点で腫瘍量は50-70mm²であった(マウス体重の10%)。PDT及びDMXAAは、単独で投与されるが、投与量依存方法で腫瘍を制御し得る。しかししながら、大部分の効果量は、このマウスモデルにおける治療毒性限界又はその近傍であつ

た。PDT投与量に従く罹病率及び死亡率が、少なくとも部分的には特異的なモデルであると思われる；すなはち、腫瘍の局所療法は、ヒト患者のような非常に大きい対象と比べて、比較的大きい体積の対象の解明(illumination)になる。

【001-4】PDTプラス補助剤DMXAAの試験的研究において、各物理療法の低薬量だけが選ばれた。図3は、以下の条件を用いたRIF-1腫瘍再生を示す：

2mg フォトフィリン/kg、23時間；

20mg DMXAA/kg、2時間；

135J/cm² 630nmレーザ光。

対照腫瘍(薬なし、光なし)は、黒四角で示す；DMXAAは、白丸で示す；PDTのみは、灰色丸で示す。PDTとDMXAAとを組み合わせると(個々の腫瘍は、点線で示す)、1/5の腫瘍を過去60日制御して、腫瘍再生を10日間延長した。図4は、わずかに異なる条件を使用した腫瘍反応を示す：

2mg フォトフィリン/kg、23時間；

20mg DMXAA/kg、1時間；

135J/cm² 630nmレーザ光。

グラフの記号は、図3と同じである。組合せ処理グループの対照マウスは、弱い即時の反応(すなはち2日以内再生)を有した。しかし、ながら、5%からうちうつむき腫瘍は、遅延反応を有し、腫瘍量は、2日間を通じて~160mm²から0まで減少した；この遅れた反応を受けている3つの腫瘍(うち1つは、4日遅延後、再び成長した)。この遅延反応は、初期の反応が弱い(データには示されていない)と考えられる他の処理条件を使用していると見られる。遅延反応は、複合治療に対し、続く強い即時の腫瘍反応を得られず、遅延反応はいかなる対照グループにも見られなかった。

【001-5】1ヶ月処理の後、制御された腫瘍を有する2つマウスには(図4aに示す)、3、10%のRIF-1細胞のスタンダード腫瘍化(tumorigen)投与量を、(最初の処理した腫瘍の肩と反対側の腋に)再注入した。[図に示すように、わずかな成長以後、1つの腫瘍は、ゼロ容積に退行し、1ヶ月間程度残存した；この他の腫瘍は、いくつも初期成長をし、再成長する数週間前は変化がないままだった。この反応は、この腫瘍系に対して後天性の免疫応答を表し、及び、これ自体、この治療は、原発腫瘍及び潜在性の微小癌組織の転位的悪性腫瘍の双方を制御するために使用され得る。

【図面の簡単な説明】

【図1A】DMXAAの化学構造を示す。

【図1B】DMXAAの化学構造を示す。

【図2A】RIF-1腫瘍のPDTに対する用量反応を、ボルフマーナトリウム(フォトフィリン(登録商標))を使用し、630nmレーザ光線を使用して、投与量及び光エネルギーを変化させて示すグラフである。

【図2B】RIF-1腫瘍のDMXAAに対する用量反応を投与量

を変化させて示すグラフである。

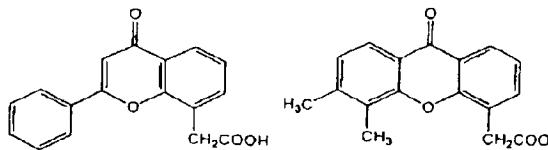
【図3】RIF-1腫瘍のPDT + DMXAAに対する用量反応を示すグラフである。

【図4】RIF-1腫瘍のPDT + DMXAAに対する反応を示し、弱い即時の反応に続く遅延性の腫瘍反応を示すグラフで

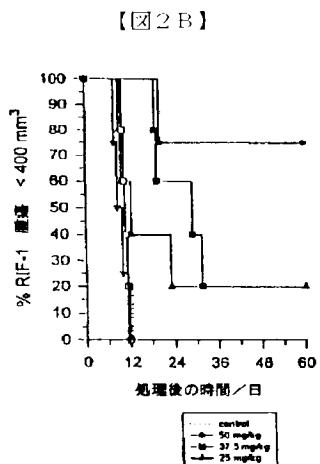
ある。

【図5】遅延性反応になるPDT及びDMXAAの組み合わせで処理された原始腫瘍の腫瘍退縮に続く、RIF-1腫瘍を有するC3Hマウスのチャレンジを示すグラフである。

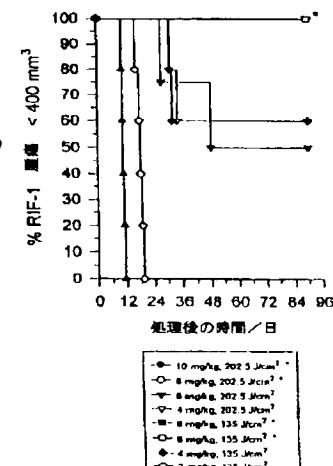
【図1 A】



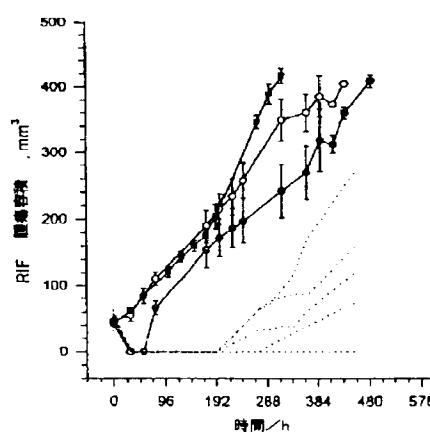
【図1 B】



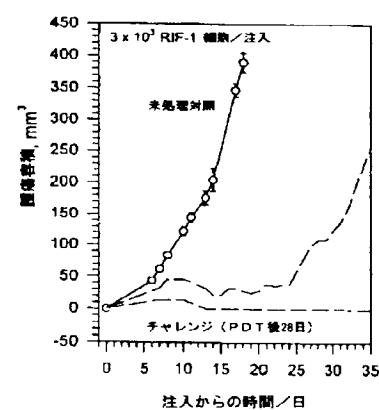
【図2 A】



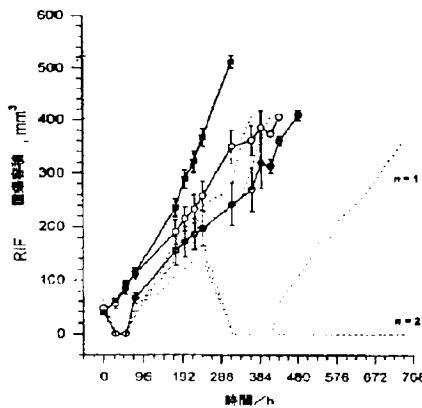
【図3】



【図5】



【図4】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.
A 61 P 37/04

識別記号

F I
A 61 P 37/04

特許 (参考)

(72) 発明者 ディヴィッド エイ ベルニアー
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 14214
バッファロー アレンハースト ロード
62

(72) 発明者 トマス ジェイ ドハーテイ
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 14072
グランド アイランド ウエスト オー
クフィールド ロード 2306

F ターム(参考) 4C082 PA02 PC10 PE10 PG13 PJ01
PL05
4C084 AA19 NA05 NA14 ZB09 ZB26
4C086 AA01 AA02 BA08 MA02 MA04
NA05 NA14 ZB09 ZB26